## **PCT**

## 世界知的所有権機関 国際事務局 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 9/20, 47/10, 45/00

A1

(11) 国際公開番号

WO97/12606

(43) 国際公開日

\_1997年4月10日(10.04.97)

(21) 国際出願番号

PCT/JP96/02869

(22) 国際出願日

1996年10月3日(03.10.96)

(30) 優先権データ

特願平7/291612

1995年10月3日(03.10.95)

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社

(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者;および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 星野和明(HOSHINO, Kazuaki)[JP/JP]

〒171 東京都豊島区高田3丁目41番8号

中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP)

(74) 代理人

弁理士 湯浅恭三,外(YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビル206区

湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類

国際調査報告書

(54)Title: CHEWABLE TABLET

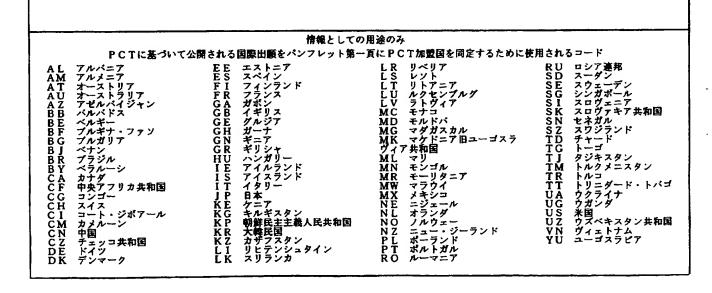
(54)発明の名称 チュアブル錠

#### (57) Abstract

A chewable tablet produced by processing a blend of a gastrointestinal drug ingredient such as a mucosal reparative agent or antacid agent with a sugar alcohol in an amount expressed in terms of dissolution endotherm of at least 20 cal per gram of the drug ingredient. Thus, the gastrointestinal drug ingredient can be conveniently taken without water while overcoming the problem of the undesirable texture in the mouth characteristic of the drug ingredient.

## (57) 要約

粘膜修復剤や制酸剤のような胃腸薬成分1g当たり、溶解吸熱量として20cal以上の糖アルコールを配合して、製剤化して成るチュアブル錠を提供する。これによって、胃腸薬成分特有の口内感触の悪さを解消し、水なしで手軽に胃腸薬成分を服用できる。



# 明細書チュアブル錠

#### [技術分野]

本発明は、胃腸薬のチュアブル錠に関する。さらに詳しくは、ある特定の量以上の糖アルコールを配合することにより口内感触の悪さを改善したチュアブル錠に関する。

## 5 [背景技術]

チュアブル錠は、口中で噛むまたはなめる等して徐々に服用するものであり、 医薬品を水なしで経口投与できるものである。しかし、現在市販されているチュ アブル錠においては、服用中または服用後に不快感(ザラザラ感、粉っぽさ等) を感じるため、口内感触に問題があった。特にカルシウム、マグネシウムやアル ミニウムなどの金属塩を多量に配合した場合、不快感は顕著である。他の製剤と 10 比較して長い時間口中に存在するチュアブル錠にとってはこれは大きな問題とな る。これに対して、あらかじめ配合成分の粒子径を調整してある程度服用感の改 善に成功している例もあるが(特開平1-203332号公報)、製造工程が増 えて製造上あまり好ましいとはいえない。また、低粘度ヒドロキシアルキルセル 15 ロースおよび高粘度ヒドロキシアルキルセルロースを含有させ、カルシウム塩由 来の口内感触の悪さを改善している例もあるが(特開平5-306229号公報) 効果は必ずしも満足のいくものではない。さらに、添加剤として各種甘味料、酸 味成分、矯味剤、髙分子化合物、生薬精油等を組み合わせて口内感触を改善する 場合、胃腸薬成分に対して1.5~2倍以上の添加剤が必要となり、チュアブル 20 錠自体が大型になってしまうので、水なしでは服用困難な上、大型の錠剤を製造 するための特殊な機械も必要となり、経済的にも問題がある。

上述したように、これまで知られている胃腸薬チュアブル錠で口内感触がよい ものはなく、これを改善することが望まれていた。

#### [発明の開示]

25 そこで本発明者らは、胃腸薬のチュアブル錠に特有の口内感触の悪さを改善するため鋭意研究を重ねた結果、胃腸薬成分にある特定の量以上の糖アルコールを配合することにより上記課題が解決できることを見いだし、本発明を完成するに

至った。

5

10

25

すなわち、本発明は、胃腸薬成分1gに対して溶解吸熱量として20cal以上の糖アルコールを含有することを特徴とするチュアブル錠である。

本発明で用いる胃腸薬成分は、一般的に胃腸薬の薬効成分として用いられるものであれば何でもよく、たとえば粘膜修復剤、制酸剤等があげられる。使用する胃腸薬原料の粒径は細かい方が望ましいが、市販のグレードで問題はない。また、胃腸薬成分は単独でも2種以上を混合して用いてもよい。

粘膜修復剤の例としては、スクラルファート、アズレンスルホン酸ナトリウム、アルジオキサ、グリチルリチン酸およびその塩類、Lーグルタミン、銅クロロフィリンカリウム、塩酸ヒスチジン、ブタ胃壁ペプシン分解物、メチルメチオニンスルホニウムクロライド等があげられる。

制酸剤は、胃酸を中和することで効果を発揮するとして一般に認識されている一般的制酸剤のみならず、胃腸管を治療する上で有効なH2 レセプター遮断抗分泌剤等も含まれる。一般的制酸剤の例としては、スクラルファート、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム等があげられ、H2 レセプター遮断抗分泌剤の例としては、ラニチジン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、酢酸ロキサチジン等があげられる。

本発明で用いられる糖アルコールは、一般的に使用される糖アルコールであれば特に制限はなく、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール、マンニトール等があげられる。各種糖アルコールの溶解吸熱量は、ソルビトール24ca1/g、エリスリトール43ca1/g、キシリトール35ca1/g、マンニトール29ca1/gである(常法により糖アルコール約0.5gを精秤して25℃の蒸留水20m1を用いて測定した)。

これらの糖アルコールは、単独でも、また2種以上を混合して用いてもよく、 胃腸薬成分1gに対して溶解吸熱量として20cal以上となるように配合する

5

10

ことによって服用時の口内感触のよい胃腸薬チュアブル錠を製造することができる。本発明のチュアブル錠において、糖アルコールの配合量は上記した如く胃腸薬成分1gに対し溶解吸熱量として20cal以上となるように計算して決定するが、チュアブル錠1錠中の糖アルコールの配合量の上限は、錠剤の大きさと1錠中に含まれる胃腸薬成分をはじめとする糖アルコール以外の成分の配合量によって制限される。即ち、本発明にしたがって1gのチュアブル錠を製造するにあたり、胃腸薬成分500mg、賦形剤5mg、結合剤5mgを含み、残りをキシリトール(本発明で使用される糖アルコール)とした場合、キシリトールの配合量は490mgとなり、このチュアブル錠における糖アルコールの溶解吸熱量は、胃腸薬成分1gに対し34.3calと算出される。

このように、本発明においては、糖アルコールの配合量の下限は、チュアブル 錠中の胃腸薬成分1gに対し溶解吸熱量として20calであるが、上限はチュアブル錠が成形できる範囲内であれば制限されない。この範囲内において、吸湿性、甘味度、融点、価格等を考慮して糖アルコールの種類および配合量を選定すればよい。糖アルコールの配合量は使用する胃腸薬成分の種類によって異なるが、例えば、スクラルファートのような配合比率の高い胃腸薬成分の場合には、スクラルファート1g当たり、溶解吸熱量として約20~200cal、好ましくは約20~100cal程度である。一方、アズレンのような配合比率の低い胃腸薬成分の場合では、アズレン1g当たり、溶解吸熱量として約20~30.000cal、好ましくは約500~20.000cal程度である。

本発明のチュアブル錠を製造する際、胃腸薬成分および糖アルコールに加えて、 特に支障のない限り、一般の錠剤の製造に用いられる添加剤を適宜使用すること ができる。かかる添加剤としては、製剤技術上許容される賦形剤、結合剤、滑沢 剤、保存剤、安定化剤、着色剤、香料等があげられる。

本発明のチュアブル錠の重量は特に制限されるものではないが、例えば、1回 1錠の服用とする場合には、1錠の重量が約 $0.5\sim2.0$ gの範囲が好ましく、 $0.8\sim1.5$ gの範囲が最も好ましい。

本発明のチュアブル錠の製造方法についても特に制限はなく、通常の錠剤の製造方法が適用できる。

### [実施例]

以下に製剤例、試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの記載によって何ら限定されるものではない。

## [製剤例1]

5	スクラルファート	500mg
	キシリトール	$300\mathrm{m}\mathrm{g}$
	アスパルテーム	4 m g
	ステアリン酸マグネシウム	$10\mathrm{mg}$
	ハーブフレーバー	1 m g

10 これらの成分を混合し、練合、乾燥後、打錠してチュアブル錠(直径14mm)を得た。ちなみに、胃腸薬成分1g当たりの、糖アルコールの溶解吸熱量は21 calである。

## [製剤例2]

	スクラルファート	500mg
15	合成ヒドロタルサイト	$250\mathrm{mg}$
	マンニトール	$250\mathrm{mg}$
	エリスリトール	$350\mathrm{mg}$
	アスパルテーム	3 m g
	ステアリン酸マグネシウム	10 m g
20	メントールフレーバー	1 m g

これらの成分を混合し、前記製剤例1と同様にしてチュアブル錠(直径18mm)を得た。胃腸薬成分1g当たりの、糖アルコールの溶解吸熱量は29.7 calである。

## [製剤例3]

25	スクラルファート	500mg
	アズレンスルホン酸ナトリウム	$2\mathrm{m}\mathrm{g}$
	Lーグルタミン	140mg
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	$200\mathrm{m}\mathrm{g}$
	マンニトール	200mg

キシリトール	350 m g
アスパルテーム	3 m g
ステアリン酸マグネシウム	10mg
ハープフレーバー	1 m g

5 これらの成分を混合し、前記製剤例1と同様にしてチュアブル錠(直径18mm)を得た。胃腸薬成分1g当たりの、糖アルコールの溶解吸熱量は21.4calである。

次に、本発明の製剤と口内感触を比較するため、比較例をあげる。比較例は、製剤例で用いた糖アルコールの代わりに他の甘味料(精製白糖および乳糖)を用いて、または甘味料と糖アルコール(胃腸薬成分1gに対して溶解吸熱量が20cal未満)を併用して、製剤例の製剤と同等の甘味度、直径、重量、硬度になるように製した。なお、甘味度の調整は、表1に示す値を用いて行った。

表1:精製白糖の甘味度を1とした時の

15 各種糖類、糖アルコール類の甘味度

	_糖類等	甘味度
	精製白糖	1. 0
	乳 <b>糖</b>	0. 2
20	マンニトール	0.5
	キシリトール	0.9
	エリスリトール	0. 7

## [比較例1]

25	スクラルファート	500mg
	精製白糖	$260\mathrm{mg}$
	乳糖	40 m g
	アスパルテーム	4 m g
	ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g

ハーブフレーバー

1 mg

これらの成分を混合し、前記製剤例1と同様にしてチュアブル錠(直径14mm)を得た。尚、糖アルコールは配合されていない。

## [比較例2]

5	スクラルファート	500mg
	合成ヒドロタルサイト	$250\mathrm{mg}$
	精製白糖	$320\mathrm{mg}$
	乳糖	$280\mathrm{mg}$
	アスパルテーム	$3\mathrm{m}\mathrm{g}$
10	ステアリン酸マグネシウム	$10\mathrm{mg}$
	メントールフレーバー	1 m g

これらの成分を混合し、前記製剤例1と同様にしてチュアブル錠(直径 $1.8\,\mathrm{m}$  m)を得た。尚、糖アルコールは配合されていない。

## [比較例3]

15	スクラルファート	500mg
	アズレンスルホン酸ナトリウム	$2\mathrm{m}\mathrm{g}$
	Lーグルタミン	140mg
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	200mg
	精製白糖	380mg
20	乳糖	$170\mathrm{mg}$
	アスパルテーム	$3\mathrm{m}\mathrm{g}$
	ステアリン酸マグネシウム	$10\mathrm{mg}$
	ハーブフレーバー	1 m g

これらの成分を混合し、前記製剤例1と同様にしてチュアブル錠(直径18m 25 m)を得た。尚、糖アルコールは配合されていない。

## [比較例4]

スクラルファート	500mg
キシリトール	$250\mathrm{mg}$
<b>措</b> 制白糖	1 1 m o

乳糖	6 m g
アスパルテーム	4 m g
ステアリン酸マグネシウム	10 m g
ハーブフレーバー	1 m g

5 これらの成分を混合し、前記製剤例1と同様にしてチュアブル錠(直径14mm)を得た。胃腸薬成分1g当たりの糖アルコールの溶解吸熱量は17.5calである。

## [比較例5]

	スクラルファート	500mg
10	アズレンスルホン酸ナトリウム	$2\mathrm{m}\mathrm{g}$
	Lーグルタミン	140mg
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	$200\mathrm{mg}$
	マンニトール	170mg
	キシリトール	300mg
15	精製白糖	55 m g
	乳糖	$25\mathrm{mg}$
	アスパルテーム	3  m g
	ステアリン酸マグネシウム	10 m g
	ハーブフレーバー	$1\mathrm{m}\mathrm{g}$

20 これらの成分を混合し、前記製剤例1と同様にしてチュアブル錠(直径18mm)を得た。胃腸薬成分1g当たりの糖アルコールの溶解吸熱量は18.3calである。

[試験例] 官能試験

(方法)

## 25 試験例1

前記 [製剤例1] に示される本発明の製剤と、 [比較例1] に示される比較処 方製剤とを比較して、年齢22~58歳の男女32人を対象に、官能試験を行っ た。試験は、各被験者に本発明の製剤と比較処方製剤とをそれぞれ服用させ、ど ちらが好ましいと感じたか、あるいは差がなかったかを問う形式で行った。

# 試験例2

前記[製剤例2]の製剤と[比較例2]の製剤を、試験例1と同様に比較した。

## 試験例3

5 前記[製剤例3]の製剤と[比較例3]の製剤を、<u>試験例1</u>と同様に比較した。

## 試験例 4

前記[製剤例1]の製剤と[比較例4]の製剤を、試験例1と同様に比較した。

## 10 試験例5

前記[製剤例3]の製剤と[比較例5]の製剤を、<u>試験例1</u>と同様に比較した。 結果を表2に示す。

表2:官能試験の結果

	本発明の	差はない	比較処方
		Æ Id id V	
	製剤の方が		製剤の方が
	好ましい		好ましい
試験例1	25人	5人	2人
	(78%)	(16%)	(6%)
		<u> </u>	
試験例2	23人	9人	0人
	(72%)	(28%)	(0%)
試験例3	23人	8人	1人
	(72%)	(25%)	(3%)
試験例4	20人	11人	1人
	(63%)	(34%)	(3%)
試験例5	21人	11人	0人
	(66%)	(34%)	(0%)

## (考察)

表2からわかるように、本発明の製剤は、比較処方製剤と比較して、好ましいと感じる人が明らかに多かった。甘味度、直径、重量および硬度が同等であるにもかかわらずこのような結果が出たということは、口内感触において明らかに差があったといえる。したがって、本発明の製剤は、口内感触において優れたものであるということができる。

[産業上の利用分野]

本発明のチュアブル錠は、胃腸薬に特有の口内感触の悪さが顕著に改善された ものであり、胃腸薬を含有する医薬品の製剤として非常に有用なものであるとい うことができる。

## 請求の範囲

- 1. 胃腸薬成分1gに対して溶解吸熱量として20cal以上の糖アルコールを含有することを特徴とする胃腸薬チュアブル錠。
- 2. 前記糖アルコールがソルビトール、エリスリトール、キシリトール、及びマンニトールから成る群から選択されることを特徴とする請求項1記載のチュア ブル錠。
  - 3. 前記胃腸薬成分が粘膜修復剤または制酸剤またはこれらの混合物であることを特徴とする請求項1記載のチュアブル錠。
  - 4. 前記粘度修復剤がスクラルファート、アズレンスルホン酸ナトリウム、アルジオキサ、グリチルリチン酸およびその塩類、Lーグルタミン、銅クロロフィ
- 10 リンカリウム、塩酸ヒスチジン、ブタ胃壁ペプシン分解物、及びメチルメチオニンスルホニウムクロライドから成る群から選択され、かつ

前記制酸剤がスクラルファート、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、水酸化アルミニ

- 15 ウムゲル、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、沈降 炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、ラニチジン、シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、及び酢酸ロキサチジンから成る群から選択されることを特徴とする請求項2 記載のチュアブル錠。
- 20 5. 前記胃腸薬成分がスクラルファートであることを特徴とする請求項1記載 のチュアブル錠。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02869

	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
	. Cl <sup>6</sup> A61K9/20, A61K47/10,						
	to International Patent Classification (IPC) or to both	national classification and Irc					
	LDS SEARCHED documentation searched (classification system followed b						
Int	. Cl <sup>6</sup> A61K9/00, 9/20-9/26,	9/68, A61K47/10, A61K					
Documentat	Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic d	data base consulted during the international search (name	of data base and, where practicable, search to	erms used)				
C. DOCT	UMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category*	Citation of document, with indication, where a		Relevant to claim No.				
Х	JP, 4-91029, A (Zeria Pharm March 24, 1992 (24. 03. 92) Page 1, lower left column, examples 2, 3 (Family: none	), lines 12 to 18;	1 - 2				
Х	JP, 6-505498, A (The Procto June 23, 1994 (23. 06. 94) Claim & WO, 92/17161, A & 1	,	1 - 4				
х	JP, 5-310558, A (Lion Corp. November 22, 1993 (22. 11. Paragraphs 0015, 0016; example (Family: none)	93),	1 - 4				
х	JP, 2-500747, A (Smith Klein and French Laboratories Ltd.), March 15, 1990 (15. 03. 90), Examples 1, 3 & WO, 88/08704, A & EP, 290229, A & US, 5169640, A & GB, 2204489, A		1 - 4				
A	JP, 4-234324, A (Merck Pate	ent GmbH.),	5				
X Furthe	er documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.					
"A" docume	categories of cited documents: ent defining the general state of the art which is not considered	"I" later document published after the intendate and not in conflict with the application the principle or theory underlying the	cation but cited to understand				
"E" carlier d "L" docume cited to	to be of particular relevance  "E" carlier document but published on or after the international filing date  "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot considered novel or cannot be considered to involve an inventi						
"O" docume means	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	considered to involve an inventive of	step when the document is documents, such combination				
Date of the actual completion of the international search  December 17, 1996 (17. 12. 96)  Date of mailing of the international search report  January 8, 1997 (08. 01. 97)							
Name and mailing address of the ISA/ Authorized officer							
Japa	Japanese Patent Office						
Facsimile No	io.	Telephone No.					

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02869

ategory*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
	August 24, 1992 (24. 08. 92) & DE, 4022944, A & EP, 471967, A	
		,

#### 国際調査報告

### A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/20, A61K47/10, A61K45/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1<sup>6</sup> A61K9/00, 9/20-9/26, 9/68, A61K47/10, A61K45/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

# C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
x	JP、4-91029、A(ゼリア新薬工業株式会社)24.3月.1992 (24.03.92)、第一頁左下欄12-18行、実施例2、3	1-2
x	(ファミリーなし) JP、6-505498、A (ザ,プロクター,エンド,ギャンブル,カンパニー) 23.6月.1994(23.06.94、特許請求の範囲	1-4
x	をWO、92/17161、A &EP、578732、A JP、5-310558、A (ライオン株式会社) 22.11月.1993 (22.11.93)、段落番号0015、0016、実施例1、2、7、8	1-4
x	(ファミリーなし) JP、2-500747、A (スミス・クライン・アンド・フレンチ・ラボラトリース・リミテッド) 15.3月.1990(15.03.90)、実施例1、3	1-4
	- Х· У З Т У Г У Г У Г Б В В В В В В В В В В В В В В В В В В	

## 区欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す もの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す)
- 「O」ロ頭による開示、使用、展示等に含及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

#### の日の後に公安された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理 論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 17.12.96 国際調査報告の発送日 08.01.97 17.12.96 国際調査機関の名称及びあて先 特許庁審査官(権限のある職員) 4 C 7329 後 廉 主 次 事便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/02869

C (統含). 関連すると認められる文献				
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号		
A	&US、5169640、A &GB、2204489、A JP、4-234324、A (メルク パテント ゲゼルシヤフト ミツト ベシ ユレンクテル ハフトング) 24.8月、1992 (24.08.92) &DE、4022944、A &EP、471967、A	5		